TEMA 5. ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE LAS BASES PÚRICAS.

* VISIÓN GLOBAL DE LA SÍNTESIS DE NUCLEÓTIDOS.

* ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE NUCLEÓTIDOS PIRIMIDÍNICOS:

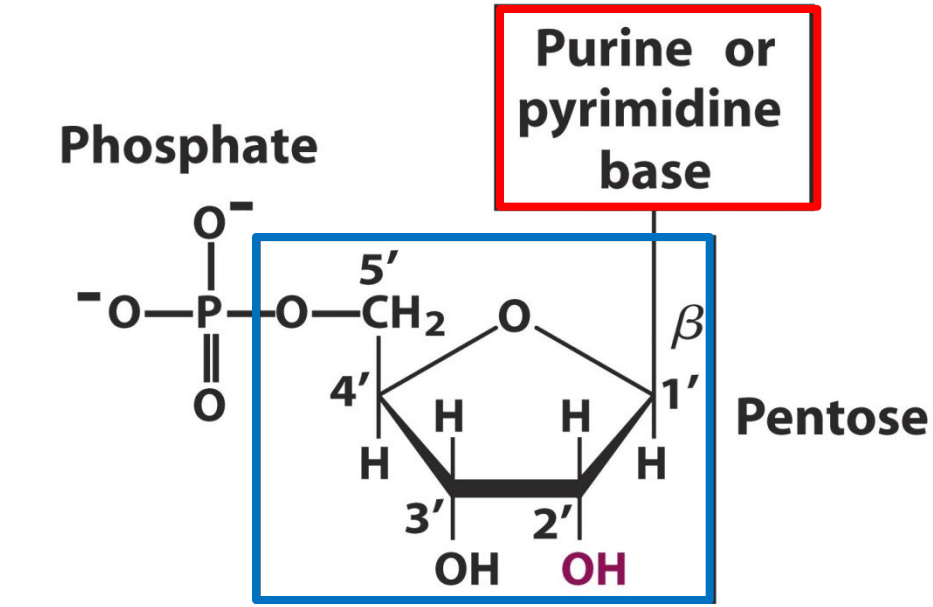
    * Aciduria orótica hereditaria.

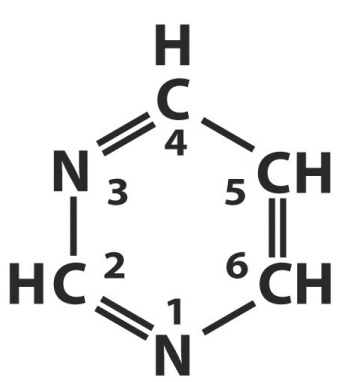
* ALTERACIONES DEL METABOLISMO DE NUCLEÓTIDOS PÚRICOS:

    * Hiperuricemia y gota.

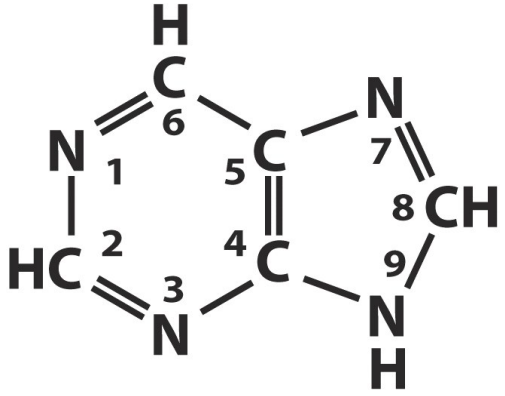
    * Síndrome de Lesch-Nyham.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LAS BASES NITROGENADAS, NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS



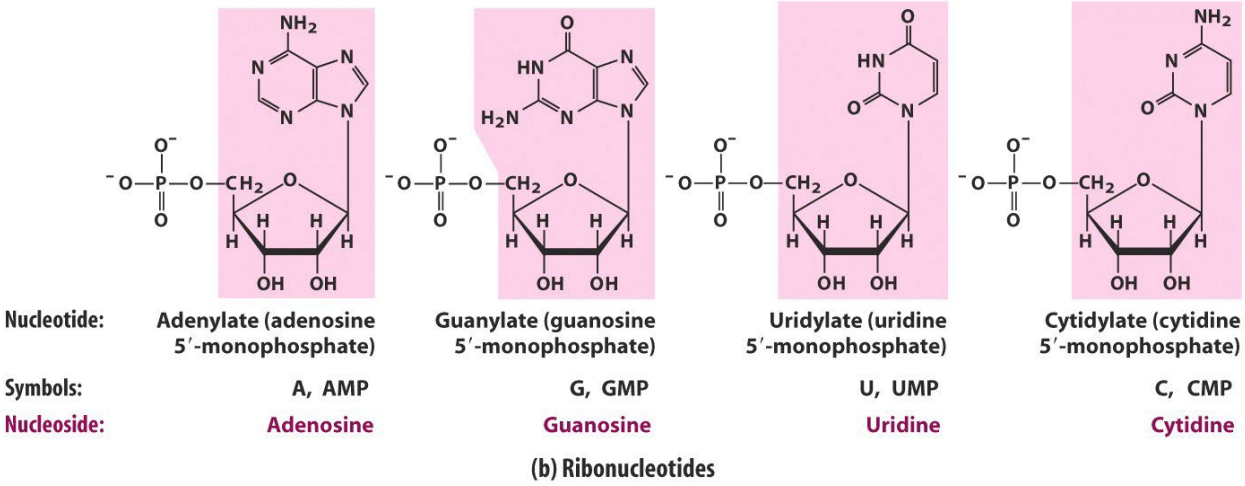


Pyrimidine



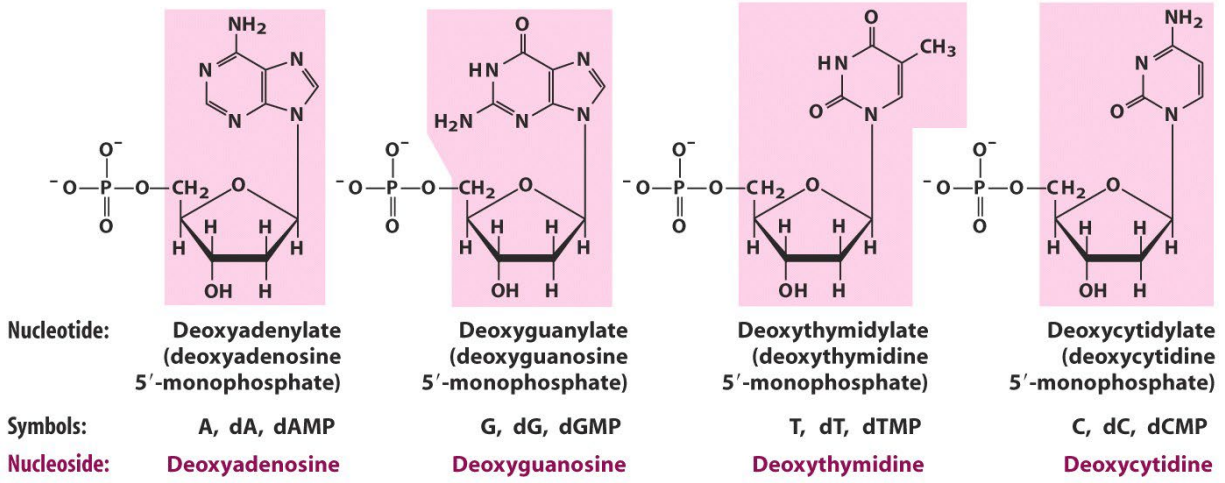
Purine

RIBONUCLEÓTIDOS (ARN)



(b) Ribonucleotides

DESOXIRRIBONUCLEÓTIDOS (ADN)



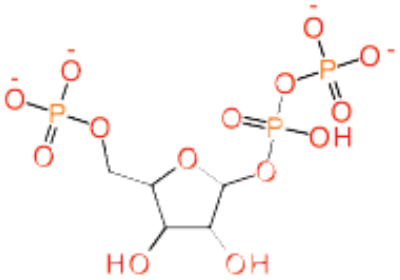
(a) Deoxyribonucleotides

- Eslabones del ADN y ARN.
- Participan en reacciones del metabolismo intermedio (NAD+, FAD,CoA).
- Señalización celular (GTPc, AMPc)
- Sistema de intercambio de energía (ATP).

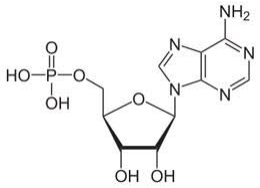
Visión global de la síntesis de nucleótidos

Ribosa activada (PRPP)
+
Aminoácidos
+
ATP
+
CO_2

Síntesis *de novo*



Ribosa activada (PRPP)
(FOSFORRIBOSIL-PIROFOSFATO)



Ribonucleótidos → **Desoxirribonucleótidos**

Vía de recuperación

Ribosa activada (PRPP)
+
Base

ATP
+
Nucleósido

ATP
+
Desoxinucleósido

- En la **síntesis *de novo***, la base se sintetiza a partir de **precursores más simples**, como los aminoácidos. Requiere **hidrólisis de ATP**.
- En las **vías de recuperación**, una **base preformada** es recuperada por reacción con una unidad de ribosa activada (PRPP) o se recupera un **nucleósido** por fosforilación. Se utilizan **bases o nucleósidos procedentes de la degradación intracelular de ácidos nucleicos**.
- **Ningún nucleótido es esencial desde el punto de vista nutricional**: todos pueden ser sintetizados *de novo*.

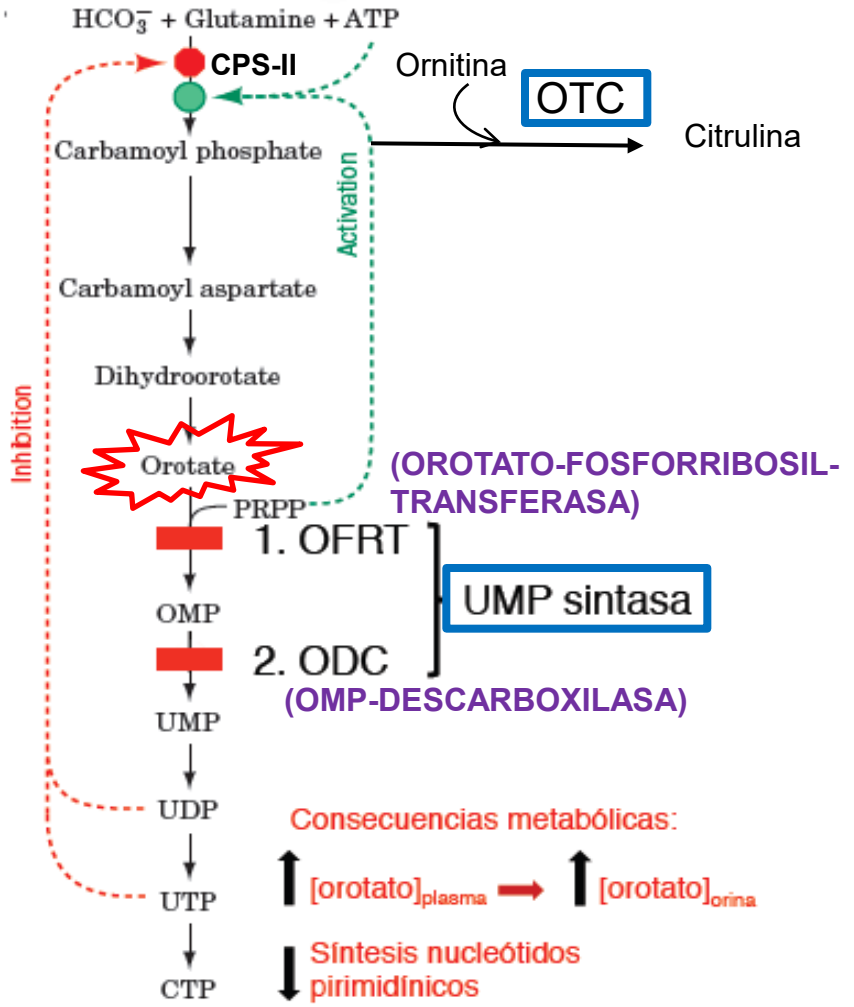
Alteraciones del metabolismo de pirimidinas

Aciduria orótica hereditaria

- La enfermedad se caracteriza por **anemia megaloblástica hipocrómica** que no responde a vitamina B_{12} y ácido fólico, retraso en el crecimiento, anormalidades neurológicas y excreción urinaria de cantidades elevadas de ác. orótico acompañada, frecuentemente, de uropatía obstructiva.

- El ácido orótico es un componente minoritario de la dieta. Las fuentes dietéticas más ricas son la leche de vaca, zanahorias y remolacha. Fue considerado una vitamina (B_{13}) hasta que se comprobó que podía ser sintetizado por el ser humano.

- La base bioquímica de la enfermedad es un defecto de una o de las dos actividades enzimáticas orotato fosforribosiltransferasa (**1**) y orotidina descarboxilasa (**2**) que constituyen la **enzima bifuncional UMP sintasa**. Existen otras situaciones, como la deficiencia de ornitina transcarbamoilasa, que también conducen a aciduria orótica.



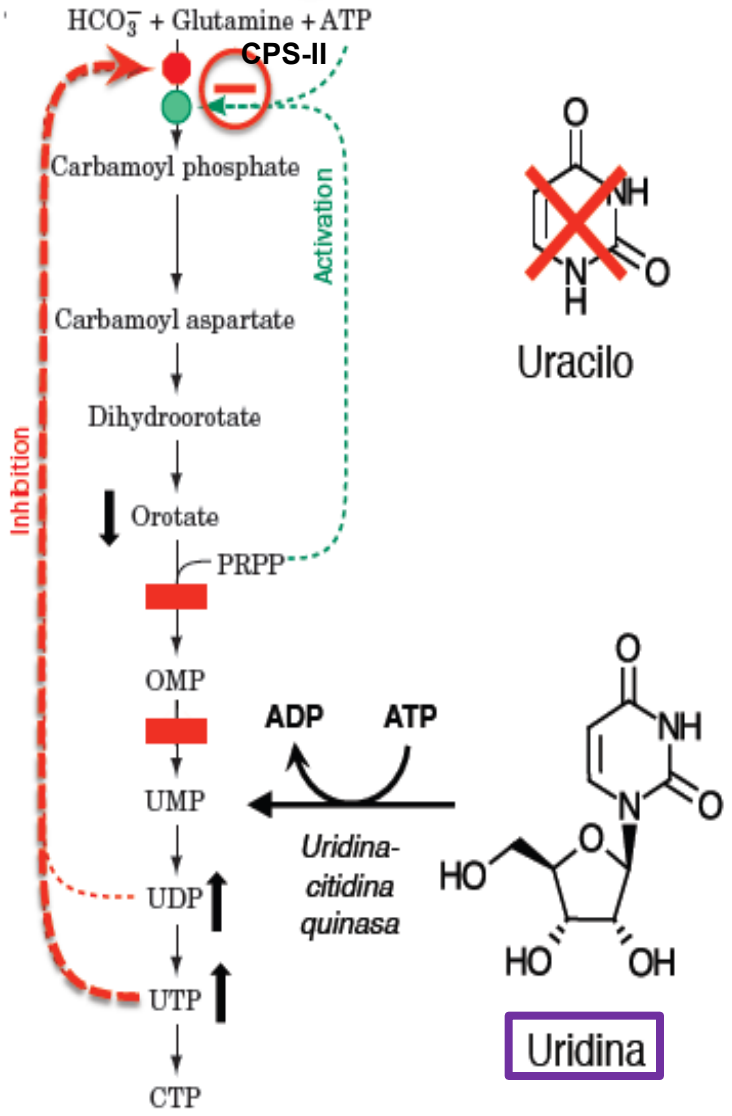
Alteraciones del metabolismo de pirimidinas

Aciduria orótica hereditaria

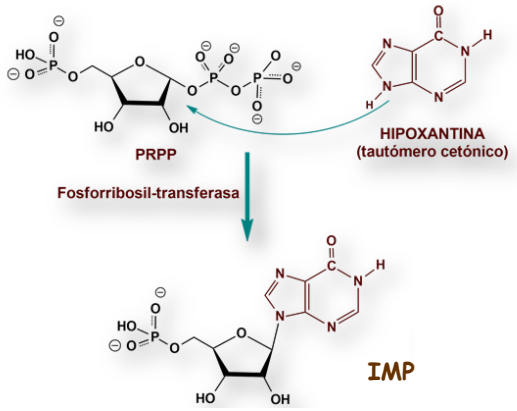
TRATAMIENTO

- Aunque su frecuencia es baja, la deficiencia de **UMP sintasa** es el error genético del metabolismo de los nucleótidos de pirimidina más frecuente.

- La comprensión de su base metabólica ha permitido un tratamiento eficaz: administración oral de uridina. Esta es convertida, por acción de la enzima **uridina-citidina quinasa**, en UMP que es, secuencialmente, transformado en UDP, UTP y CTP. El aumento de UDP y UTP inhibe la enzima carbamoilfosfato sintetasa II (CPS II) disminuyendo la síntesis de orotato hasta valores esencialmente normales.



Metabolismo de purinas.



Síntesis

Degradación

R5P + ATP

PRPPs

PRPP

Hipoxantina

GTP

GMP

IMP

AMP

ATP

Guanosina

HGPRT

Inosina

Adenosina

APRT

Guanina

Hipoxantina

Adenina

XO

Xantina

XO

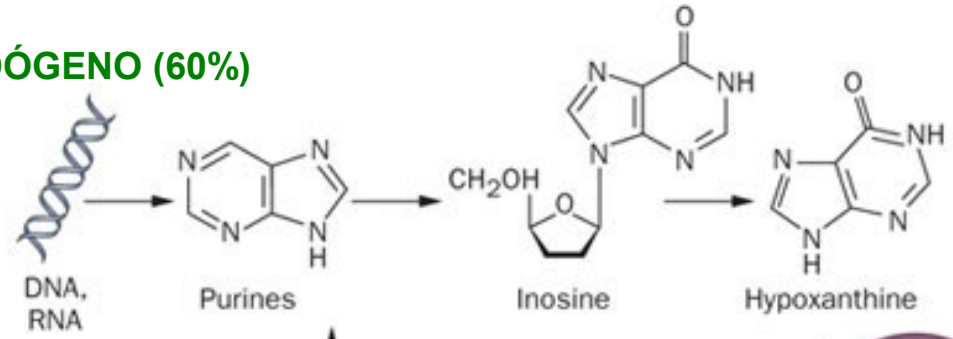
Ácido úrico

R5P:	*Ribosa 5-fosfato*
ATP:	*Adenosina trifosfato*
PRPP:	*Fosforribosil pirofosfato*
PRPPs:	*Fosforribosil pirofosfato sínterasa*
HPRT:	*Hipaxantina guanina fosforribosil transferasa*
APRT:	*Adenina fosforribosil transferasa*
IMP:	*Inosina monofosfato*
AMP:	*Adenosina monofosfato*
GMP:	*Guanosina monofosfato*
XO:	*Xantina oxidasa*

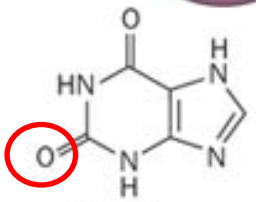
- Todos los nucleótidos purínicos comparten los primeros pasos de su síntesis hasta la formación de inosina monofosfato (**IMP**), el primer nucleótido purínico.
- A partir de IMP se forman el **GMP** y el **AMP**, y después los respectivos nucleótidos di- y trifosfatos.
- El catabolismo se inicia con la eliminación de un grupo fosfato y la liberación de los correspondientes **NUCLEÓSIDOS**.
- Las **VÍAS DE RESCATE** son menos costosas que las de síntesis: incorporación de ribosa-P a las distintas bases púricas para formar los nucleótidos monofosfatos
- El **ÁCIDO ÚRICO** es el producto final del catabolismo de las purinas.

EL ÁCIDO URICO

ENDÓGENO (60%)



Xanthine oxidase



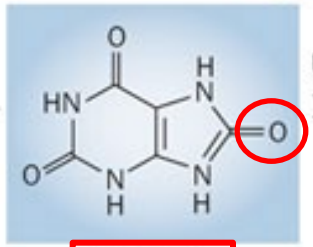
Xanthine oxidase

Dietary purine absorption

EXÓGENO (40%)

Dietary purines

Urate excretion



Urate excretion

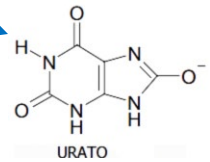
Urate reabsorption

70% : ORINA

30% : CO_2 y NH_3

Heces

Fundamentalmente en forma de **Urato**:



(+ soluble)

Gran poder antioxidante (elimina especies reactivas del Oxigeno: peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo,…)

ELIMINACIÓN RENAL DEL ÁCIDO URICO

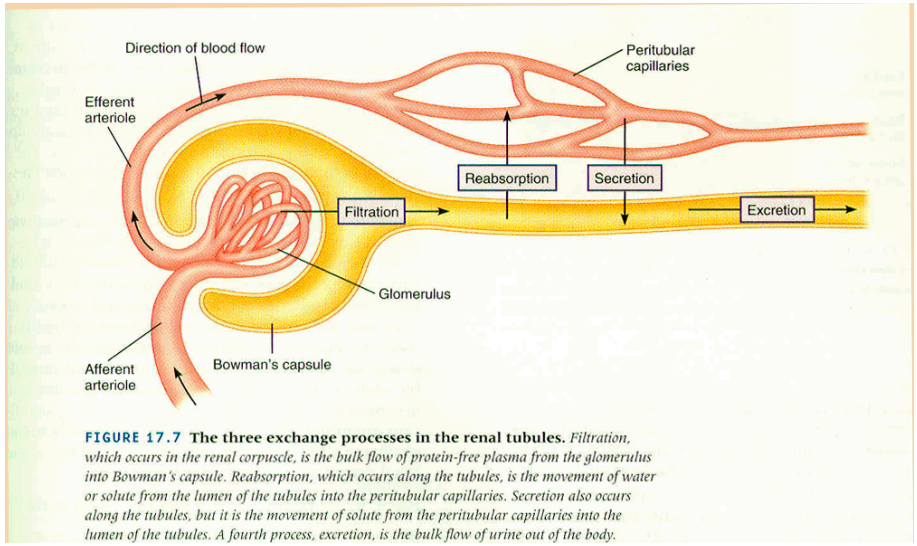
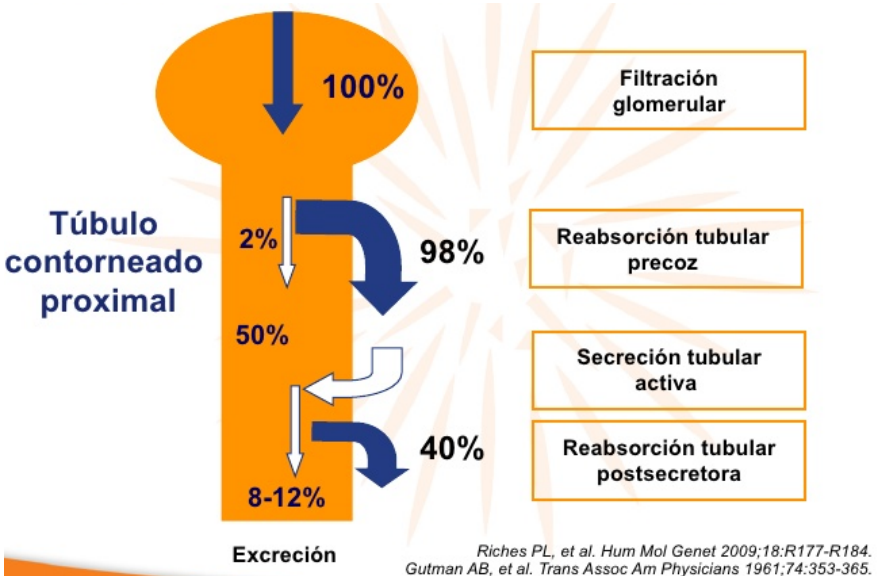


FIGURE 17.7 The three exchange processes in the renal tubules. *Filtration, which occurs in the renal corpuscle, is the bulk flow of protein-free plasma from the glomerulus into Bowman's capsule. Reabsorption, which occurs along the tubules, is the movement of water or solute from the lumen of the tubules into the peritubular capillaries. Secretion also occurs along the tubules, but it is the movement of solute from the peritubular capillaries into the lumen of the tubules. A fourth process, excretion, is the bulk flow of urine out of the body.*



Riches PL, et al. Hum Mol Genet 2009;18:R177-R184.
Gutman AB, et al. Trans Assoc Am Physicians 1961;74:353-365.

Proceso de 4 pasos:

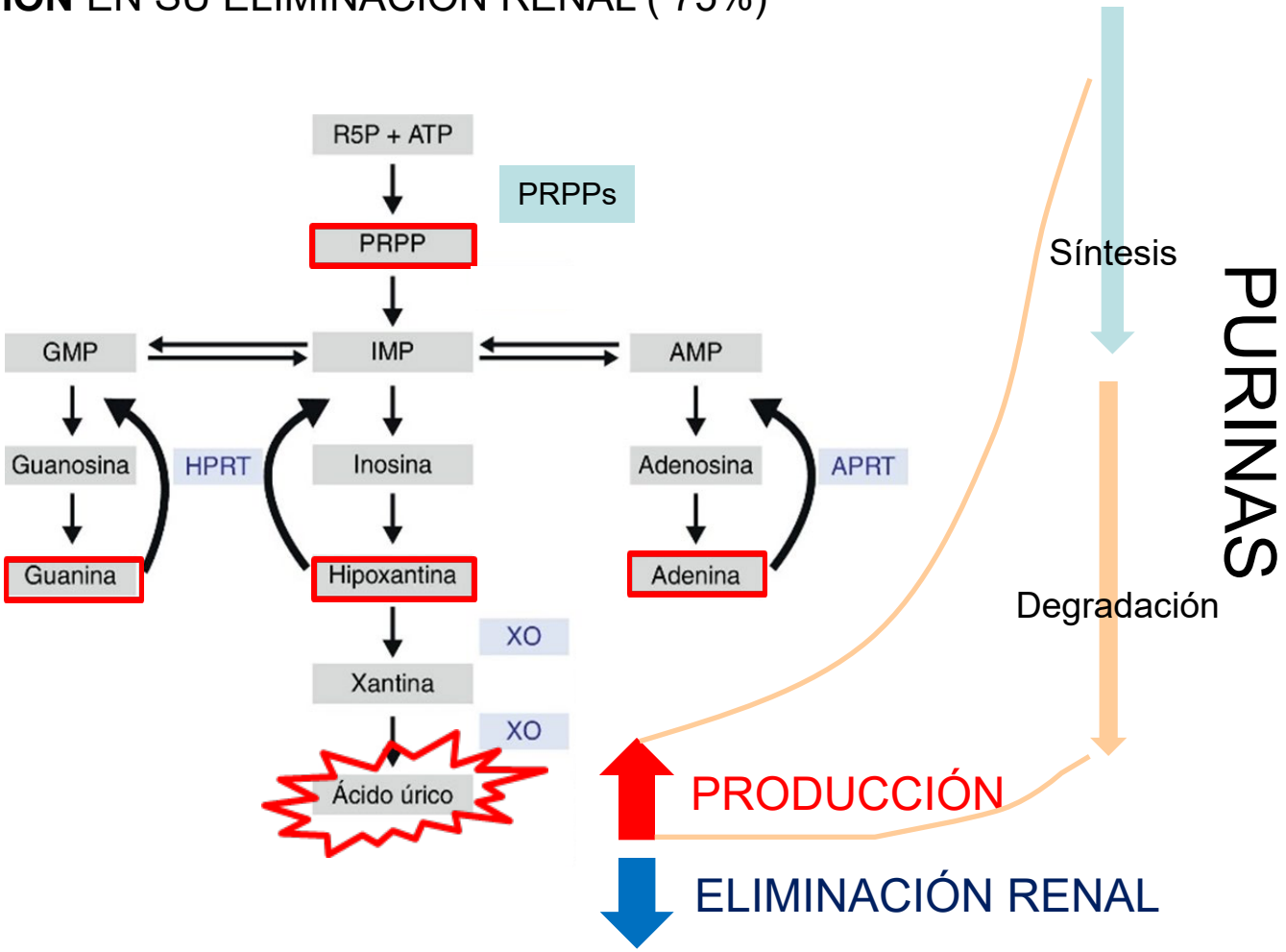
- **Filtración** glomerular del urato.
- **Reabsorción** en el túbulo contorneado proximal de cerca del 100% del urato filtrado.
- **Secreción** en la porción final del túbulo proximal.
- **Excreción** en el túbulo distal.

BALANCE: ELIMINACIÓN DE APROX. UN 10% DEL URATO FILTRADO

CAUSAS DE LA HIPERURICEMIA

1.- **AUMENTO** EN LA PRODUCCIÓN DE ACIDO ÚRICO (Aumento en síntesis de purinas o mayor catabolismo de éstas).

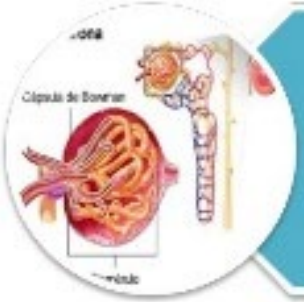
2.- **DISMINUCIÓN** EN SU ELIMINACIÓN RENAL (75%)



Causas de Hiperuricemia

1° Hiperuricemia idiopática (10-15%) que representa los errores innatos del metabolismo, padecimientos caracterizados por un incremento en la síntesis de purinas y sobreproducción de ácido úrico.

2° Por incremento del recambio metabólico y que genera; un exceso de ácido úrico sérico, observado en los síndromes mieloproliferativos, neoplasias, etc.

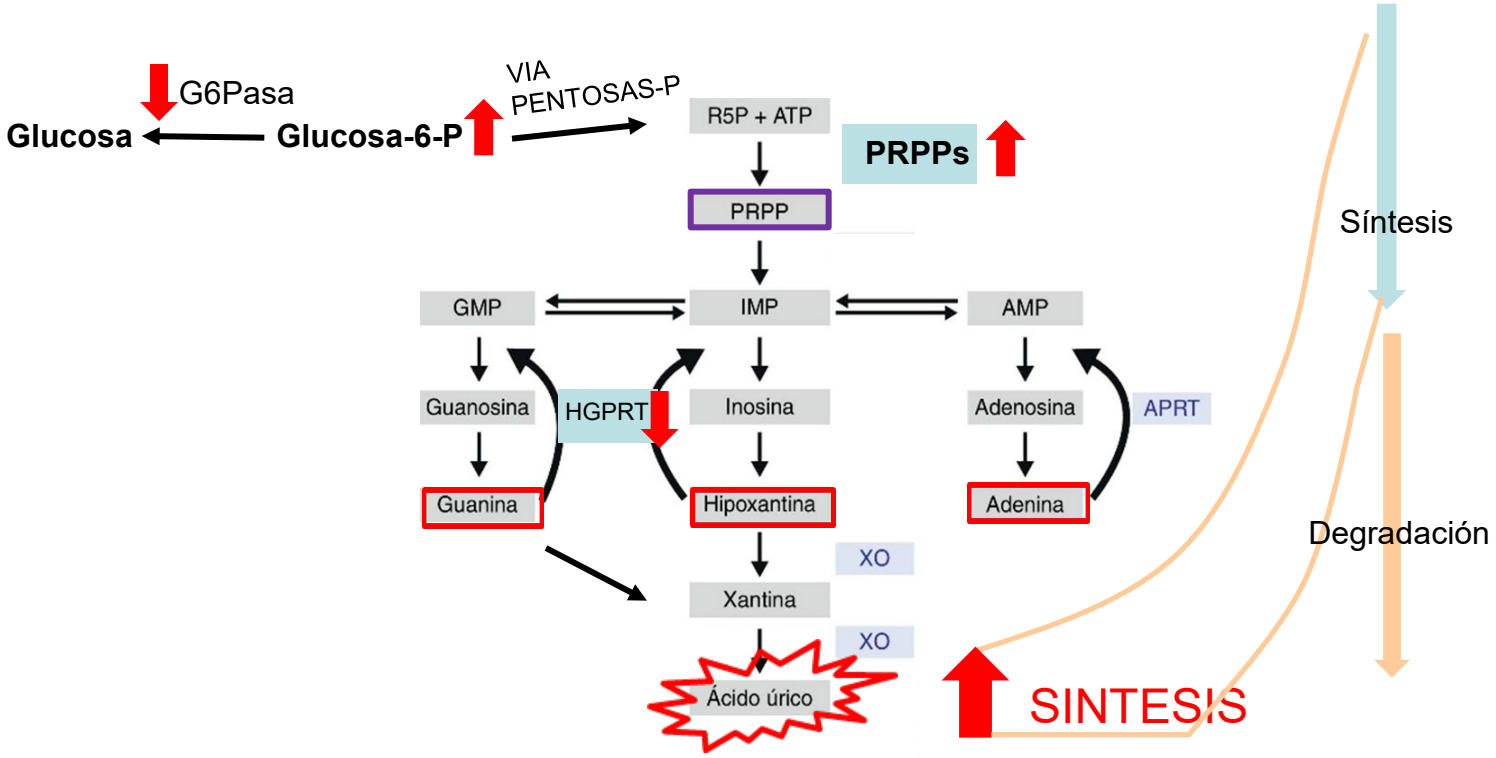


3° Padecimientos o condiciones que producen baja excreción renal de ácido úrico. La acidosis metabólica, insuficiencia renal, enfermedades metabólicas endocrinológicas y el uso de fármacos, son las causas más comunes de esta situación.

1° Hiperuricemia idiopática (10-15%) que representa los errores innatos del metabolismo, padecimientos caracterizados por un incremento en la síntesis de purinas y sobreproducción de ácido úrico.

ALTERACIONES ENZIMÁTICAS QUE PRODUCEN MAYOR SÍNTESIS DE PURINAS:

- Alta actividad de PRPP-sintetasa
- Déficit de HGPRT (hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa)
- Déficit de glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de Von Gierke)



CAUSAS DE LA HIPERURICEMIA

2° Por incremento del recambio metabólico y que genera; un exceso de ácido úrico sérico, observado en los síndromes mieloproliferativos, neoplasias, etc.

CAUSAS QUE PRODUCEN UN ELEVADO CATABOLISMO DE PURINAS:

- Aumento en recambio del ADN, como ocurre en situaciones de **gran proliferación celular** (tumores y síndromes mieloproliferativos).
- Aumento en **destrucción celular** (quimioterapia y radioterapia), produce un aumento en el catabolismo de purinas.
- Exceso de **purinas en la dieta** o de vitamina B_{12}
- **Condiciones metabólicas que afectan al ATP** (aumenta su degradación o disminuye su síntesis)

↓

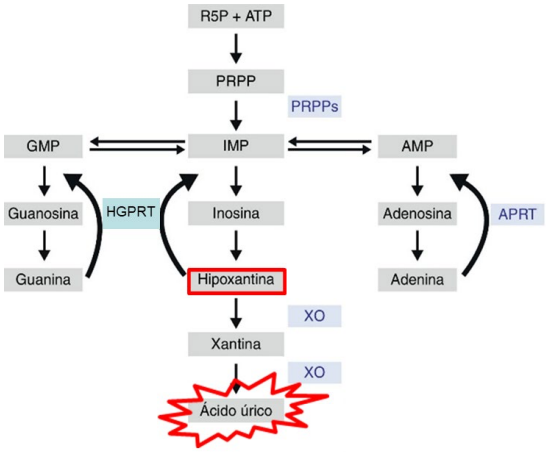
ELEVADA PRODUCCIÓN DE URATO EN ORINA

Condiciones metabólicas que provocan hiperuricemia

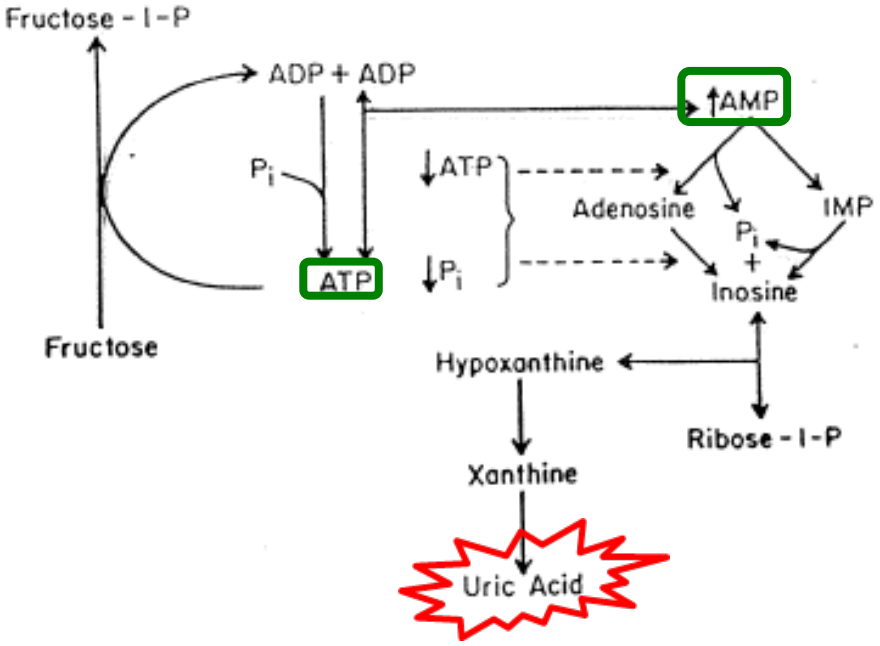
1.- AUMENTO DE LA DEGRADACIÓN DE ATP:

- Aumenta la formación de AMP, que puede entrar en la vía degradativa de las purinas

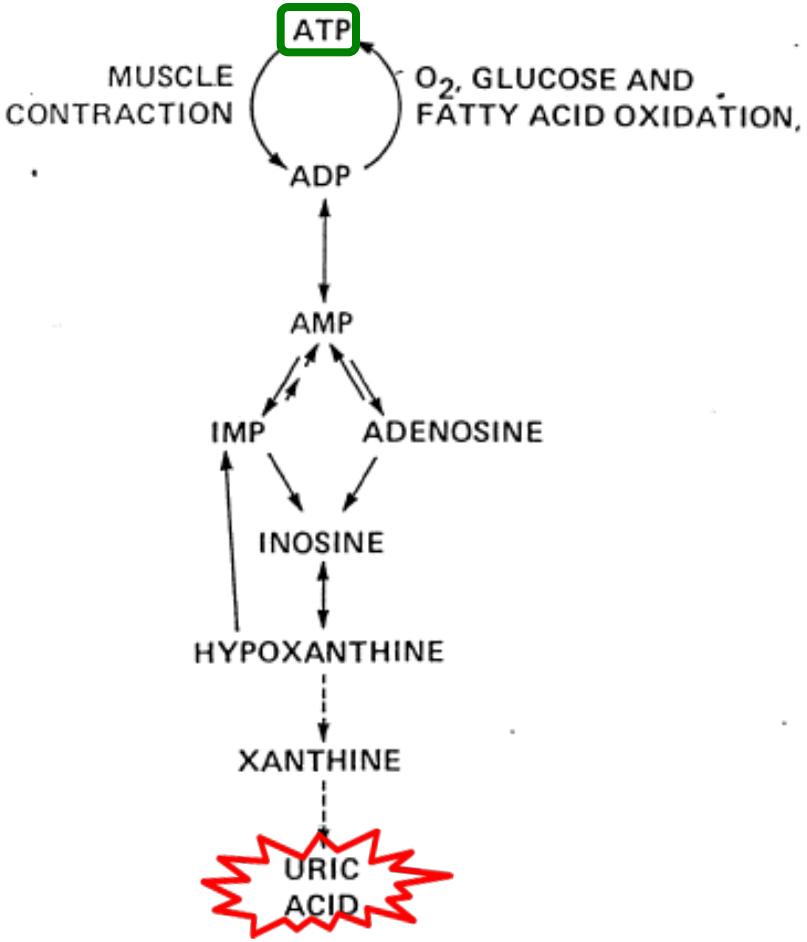
* Fructosa por vía intravenosa.
* Ejercicio
* Etanol



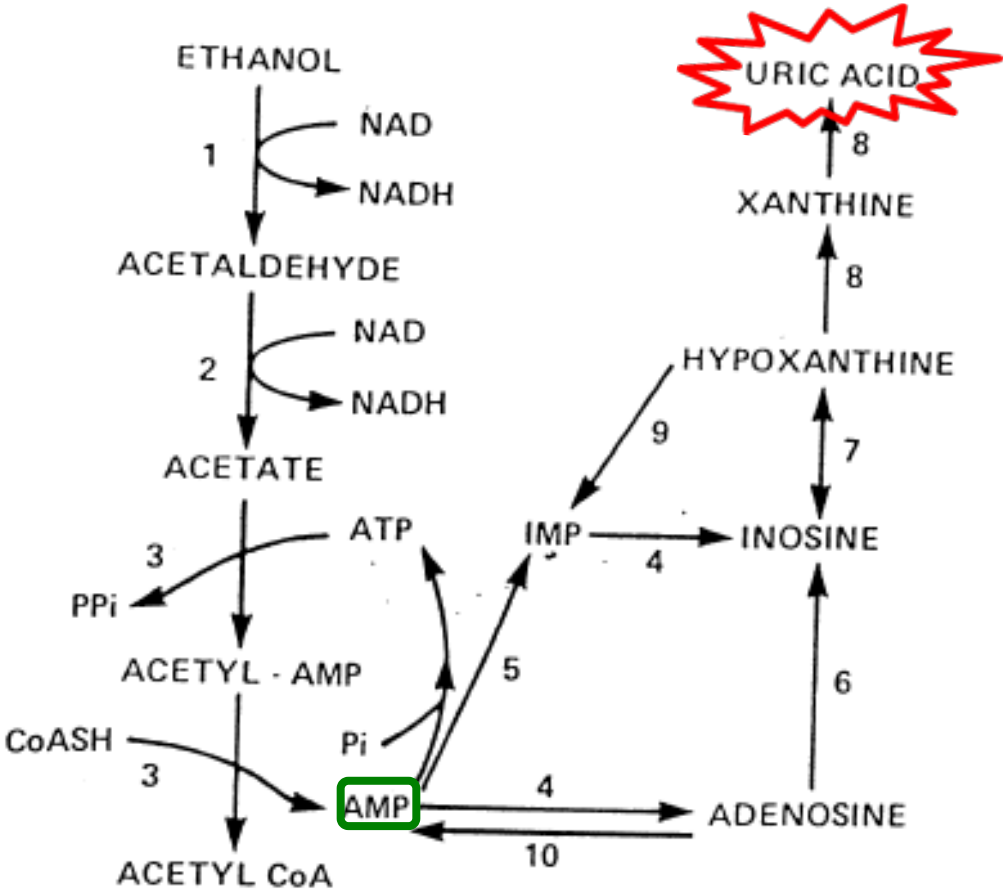
Metabolismo de la fructosa



Ejercicio



Consumo de etanol



Condiciones metabólicas que provocan hiperuricemia

2.-DISMINUCIÓN EN LA SÍNTESIS DE ATP:

- Movilización de AMP y ADP para mantener los niveles energéticos.
- Afecta a la función renal: disminuye la excreción renal del ácido úrico.

- **Hipoxia tisular**: Se produce ácido láctico y se agota el ATP. ISQUEMIA: reducción del flujo sanguíneo en los tejidos del cuerpo humano que provoca la disminución de la cantidad de oxígeno y nutrientes en la zona afectada.

- **Miopatías metabólicas**: Déficits enzimáticos que originan reducción de la síntesis de ATP, a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Disminuye la energía para la contracción muscular.

CAUSAS DE LA HIPERURICEMIA

3° Padecimientos o condiciones que producen baja excreción renal de ácido úrico. La acidosis metabólica, insuficiencia renal, enfermedades metabólicas endocrinológicas y el uso de fármacos, son las causas más comunes de esta situación.

FACTORES QUE PRODUCEN UNA BAJA EXCRECIÓN DE URATO:

1.-**Insuficiencia renal**

2.- Ingestión de algunos **fármacos** que provocan la retención de urato (diuréticos, laxantes,etc). El líquido corporal está más concentrado y aumenta el riesgo de formación de cristales de urato.

3.- **Diabetes insípida**, fallo en la producción de ADH (hormona antidiurética).

4.- **Acidemias**, que dificultan la eliminación de urato (interfieren en su excreción tubular).

↓

DISMINUYE LA ELIMINACIÓN DE URATO POR LA ORINA

ARTRITIS GOTOSA (GOTA)

- La gota es el resultado de la deposición de cristales de urato en y alrededor de las articulaciones, consecuencia de una hiperuricemia de larga duración.

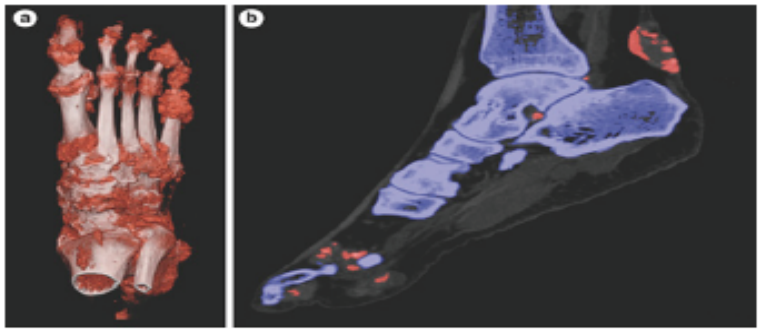
- La hiperuricemia crónica es el factor de riesgo más importante para la gota, pero la mayoría de personas hiperuricémicas permanecen asintomáticas durante toda su vida.

- Cuando el urato supera su límite de solubilidad, el riesgo de formación y precipitación de cristales de urato monosódico aumenta. La solubilidad del urato en las articulaciones, además de su concentración, depende de otros factores como el estado de hidratación de la articulación, de la temperatura, del pH, de la concentración de cationes y de la presencia de proteínas de la matriz extracelular, como proteoglicanos y colágenos.

- Su prevalencia en Norte América y Europa puede ser del 0.2 a 0.3%, aunque está subiendo. Este aumento es potencialmente atribuible a cambios en la dieta en el estilo de vida y a la mayor longevidad. La prevalencia es mucho mayor en hombres que en mujeres y aumenta con la edad.

DEPÓSITOS DE URATO: TOFOS

Richette P, Bardin T. *Lancet* (2010) 375, 318-328



Terkeltaub, R. *Nat. Rev. Rheumatol.* (2010) 6, 30-38

ARTRITIS GOTOSA (GOTA)

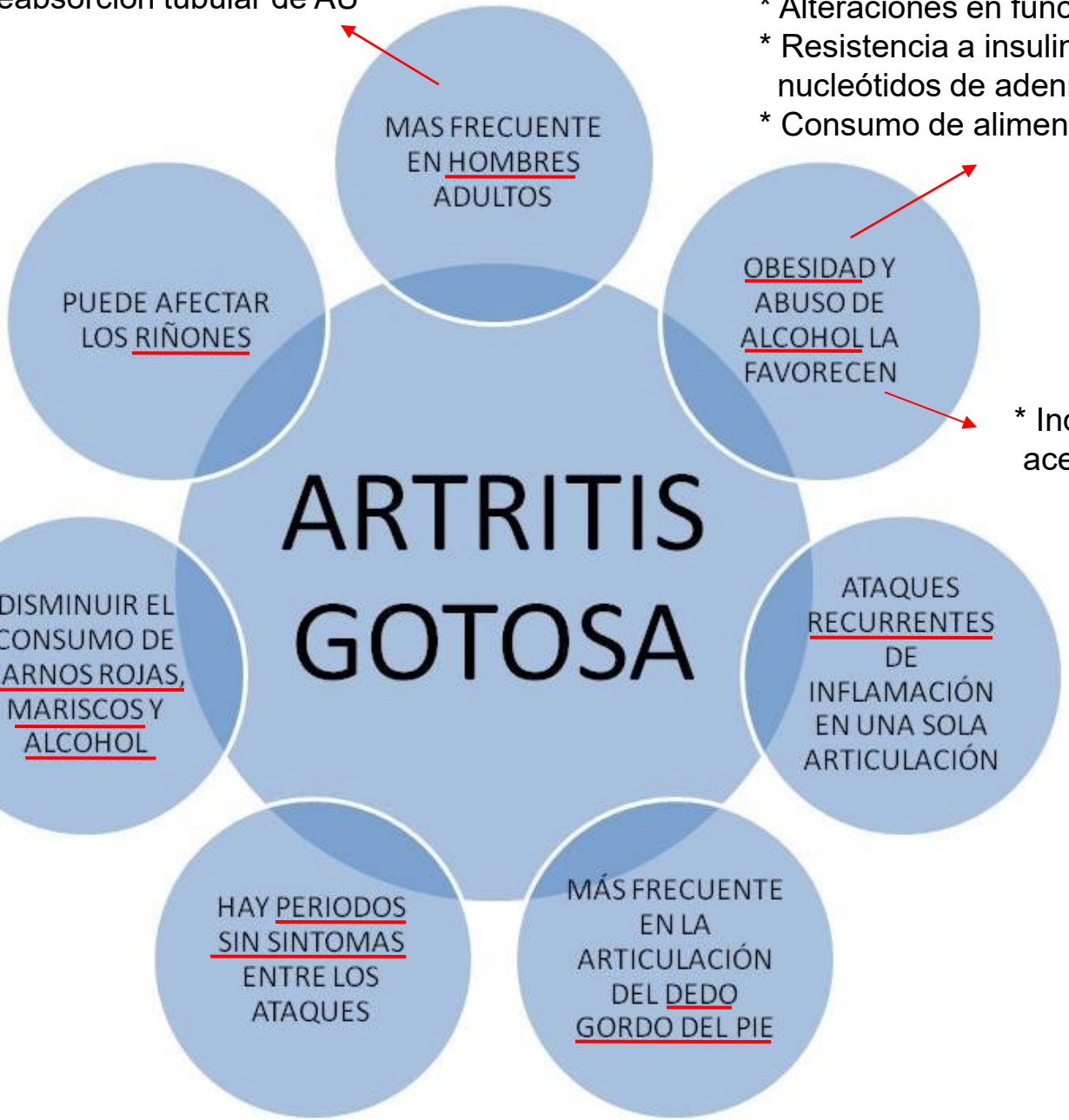
Síntomas:

- **Dolor intenso,**
- **Inflamación,**
- **eritema,**
- **hipersensibilidad,**
- **calor febrícula**

Deforming Gout

* Estrógenos inhiben transportadores de reabsorción tubular de AU

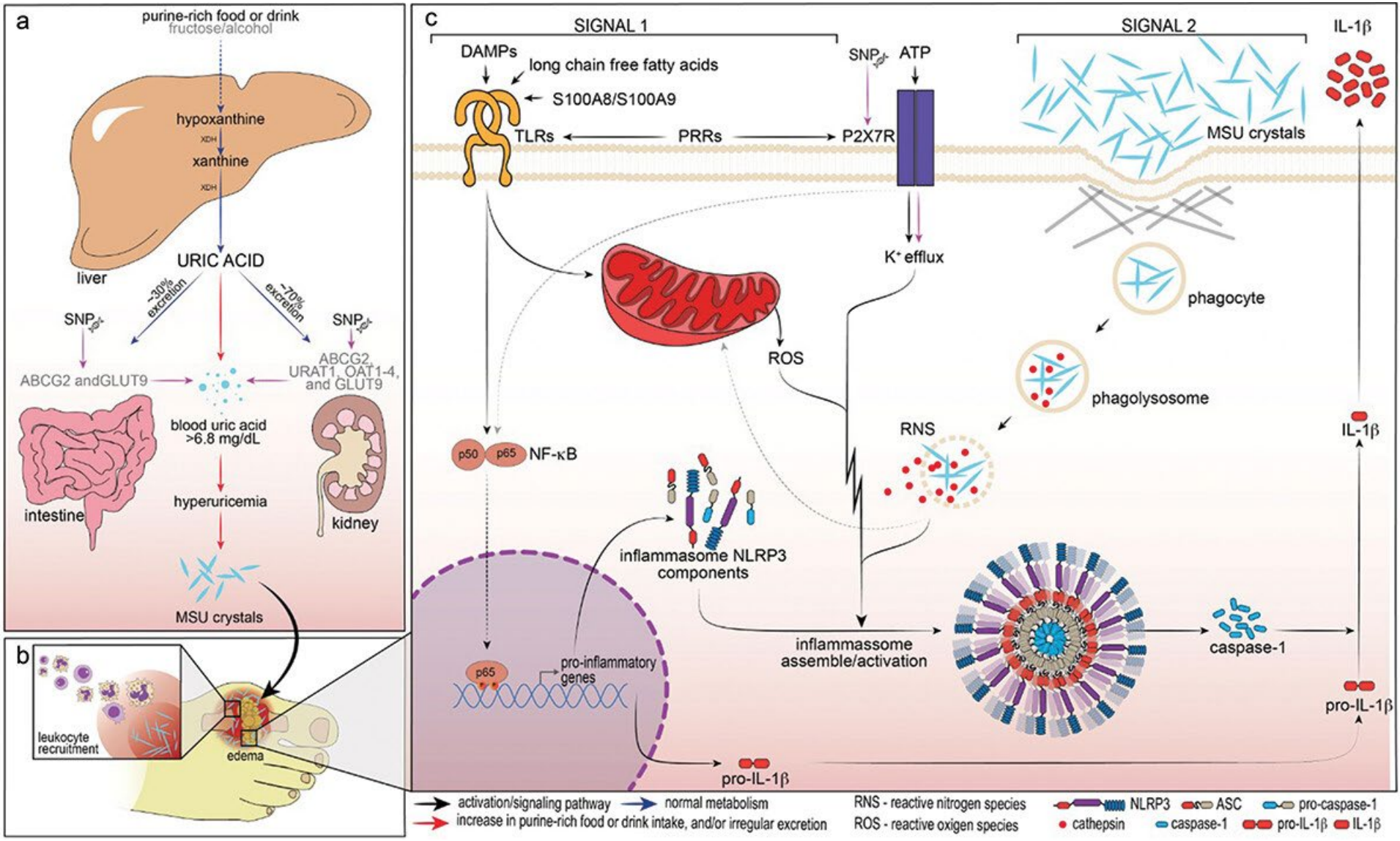
* Alteraciones en función renal
* Resistencia a insulina: degradación de nucleótidos de adenina
* Consumo de alimentos ricos en purinas



* Induce degradación acelerada de ATP

Ricos en purinas

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA GOTA



DAMP: danger associated molecular pattern.
TLR: toll-like receptor.
NFκB: factor nuclear kappa B
NLRP3: NLR family pyrin domain containing 3

(Zaninelli et al., Expert Opin Biol Ther, 2023)

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA GOTA

- Existen variantes genéticas que relacionan la función de algunos transportadores con la aparición de la gota. Su efecto puede ser protector (ej: URAT1) o potenciador (ej: SLC2A9).

- Una acumulación por encima de 6.6 mg/dL produce depósitos de urato monosódico (tofos) en el líquido sinovial de las articulaciones, que producen inflamación, reclutamiento de leucocitos, edema y dolor.

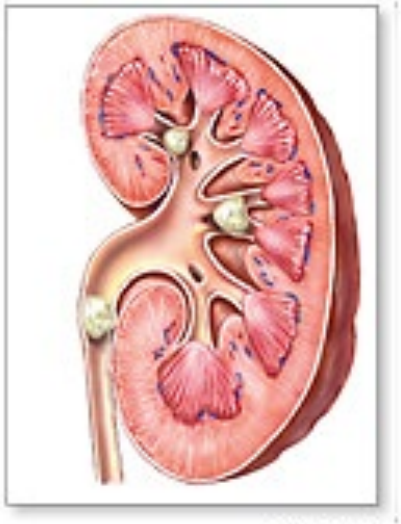
- Los macrófagos se activan por ácidos grasos de cadena larga, patrones moleculares asociados a peligro (DAMP), etc. Se activa el NFκB

- Se activan genes pro-inflamatorios: componentes del inflamasoma (pro-caspasa-1 y la pro- IL-1 β), citoquinas y quemoquimas.

- Los cristales de urato son fagocitados y se rompe la membrana del fagolisosoma. Se produce estrés oxidativo, liberación de catepsina…. que provoca el ensamblaje y la activación del inflamasoma, que activa el proceso de inflamación.

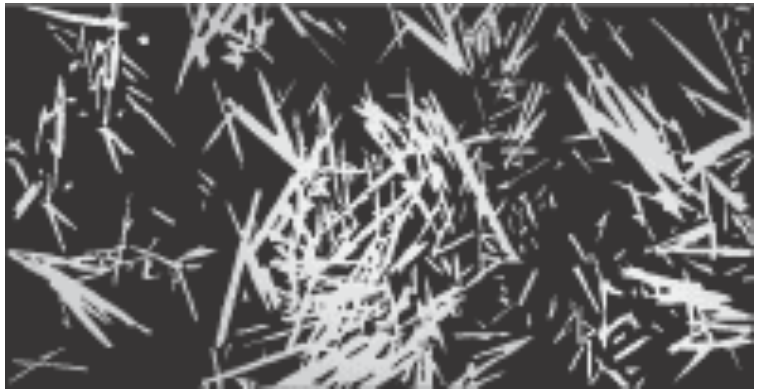
- La activación del inflamasoma conduce a la activación de la caspasa-1 que provoca la activación y secreción de la IL-1β, que a su vez contribuye a la producción de otras citoquinas y quemoquinas pro-inflamatorias.

NEFROPATÍAS



- **Cálculos renales** aparecen cuando la concentración plasmática es > a 13 mg/dl y 1100 mg /dl de orina.
- Puede producir incluso **obstrucción renal**.

DIAGNÓSTICO DE LA GOTA



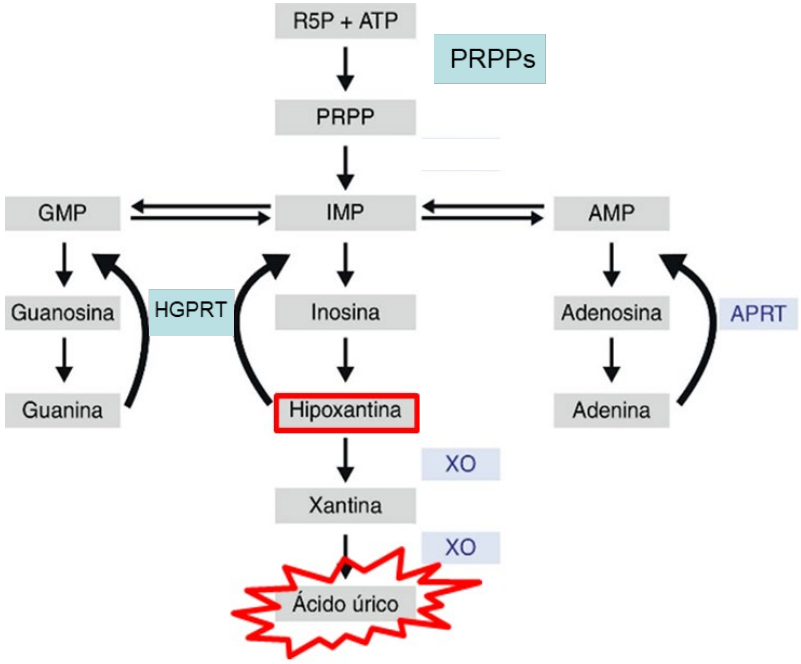
- **Cuantificación de urato** en suero y orina.
- Dado que muchos pacientes no presentan hiperuricemia en el ataque agudo, se debe hacer una **aspiración de líquido sinovial** y ver la **presencia de cristales** de ácido úrico en los leucocitos polimorfo nucleares del líquido sinovial.

TRATAMIENTO DE LA GOTA

ANTIINFLAMATORIOS:

- ESTEROIDEOS: prednisona
- NO ESTEROIDEOS (AINE): naproxeno, ibuprofeno, sulindac,
- COLCHICINA (i.v.) (tóxica):

- **Antimitótico** (desorganiza tubulinas). Inhibe proliferación y migración de leucocitos.
- **Antiinflamatorio**:
  - Disminuye flujo de leucocitos a la zona
  - Inhibe fagocitosis de neutrófilos
  - Mantiene pH fisiológico (acidez precipita cristales de urato)



ANTIHIPERURICEMICOS:

★ **DIETA BAJA EN PURINAS:**

(400 ⇒ 200 mg/orina de 24h)

Suero 1 mg/dl.

★ **AGENTES URICOSÚRICOS: Aumentan la excreción de ácido úrico** en orina, inhibiendo la reabsorción tubular y minimizando el riesgo de cálculos renales. ⇒ **Probenecid**

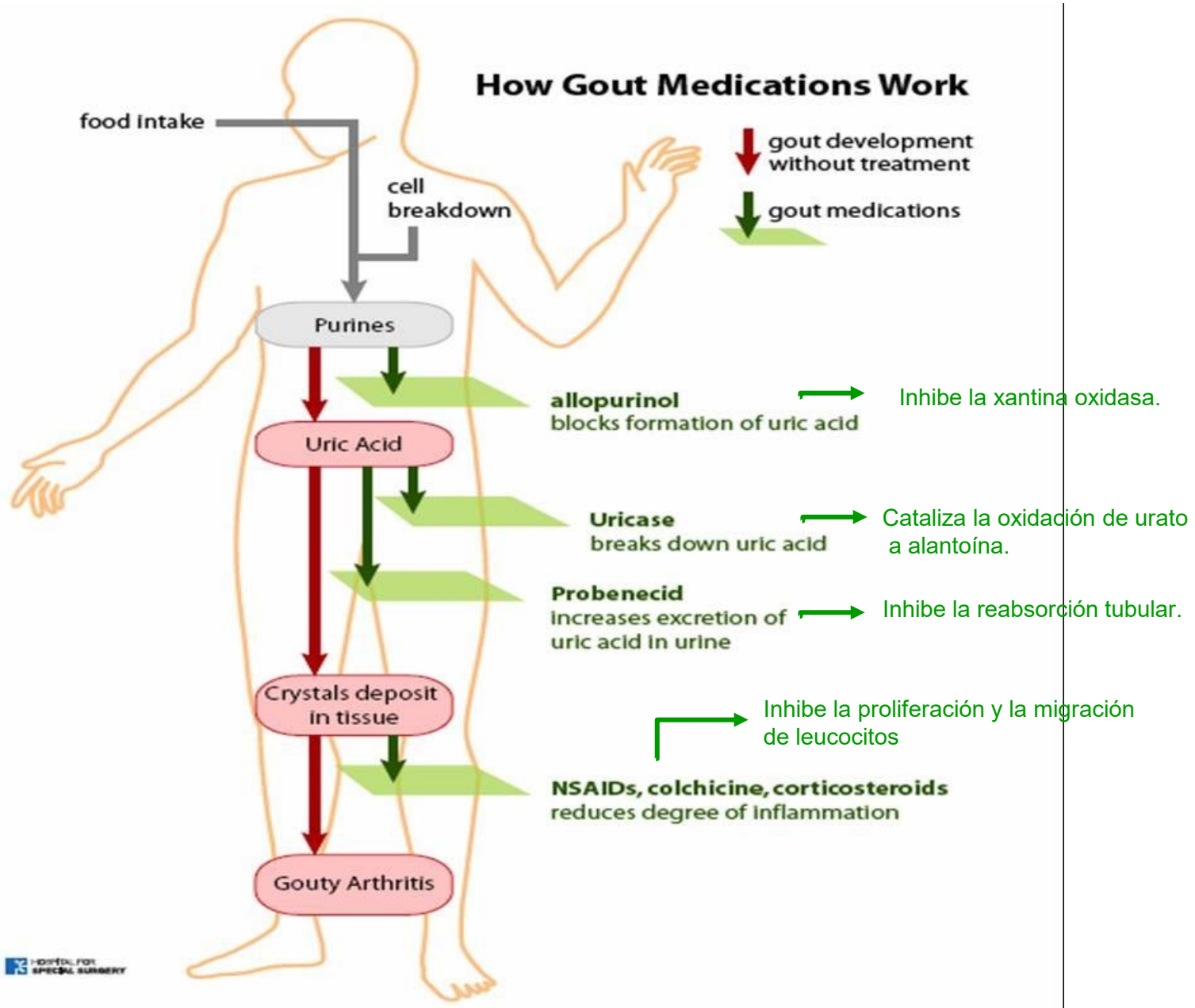
★ **ALOPURINOL**, inhibidor de la X.O

Alimentos según su contenido en purinas

CARNES, PESCADOS Y LEGUMBRES

Grupo 1. Alto contenido en purinas (100 a 1000 mg de nitrógeno de purinas por 100 g de alimento)	
Anchoas	Caballa
Cubos para caldo	Extractos de carne
Sesos	Conserva de picadillo
Caldo	Mejillones
Consomé	Perdiz
Ganso	Huevas
Salsa para asado	Sardinas
Corazón	Vierias (ostiones)
Arenque	Mollejas
Riñones	Levadura (de pan y de cerveza), tomada como suplemento

Los alimentos de esta lista deben omitirse de la dieta en pacientes con gota (fases aguda y de remisión).



Inhibe la xantina oxidasa.

Cataliza la oxidación de urato a alantoína.

Inhibe la reabsorción tubular.

Inhibe la proliferación y la migración de leucocitos

SÍNDROME DE LESCH-NYHAM (1964)

Base molecular:

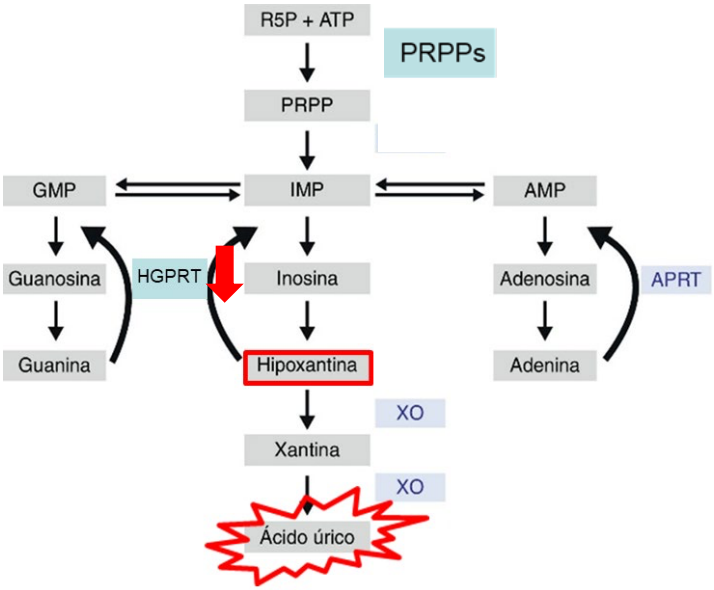
- Déficit parcial o total del enzima de recuperación de purinas Hipoxantina-Guanina-Fosforribosil transferasa (**HGPRT**) ⇒ Mayor síntesis de purinas *de novo*. Enzima abundante en ganglios basales del cerebro donde la síntesis de *novo* de purinas es baja y es importante la vía de rescate.

- Presenta distintos fenotipos como todas las enfermedades genéticas asociadas al **cromosoma X**. Sólo la padecen varones homocigotos

- La deficiencia total de la actividad de la enzima HGPRT da lugar a la enfermedad o **Síndrome Lesch-Nyhan** mientras que la deficiencia parcial da lugar al **Síndrome de Kelley-Seegmiller.**

- Existe una **correlación entre la actividad residual de la enzima HGPRT y el fenotipo**: la actividad en los pacientes con éste síndrome es menor al 1.5% de la que existe en controles. La actividad es mayor en fenotipos menos graves.

- Incidencia 1/380.000



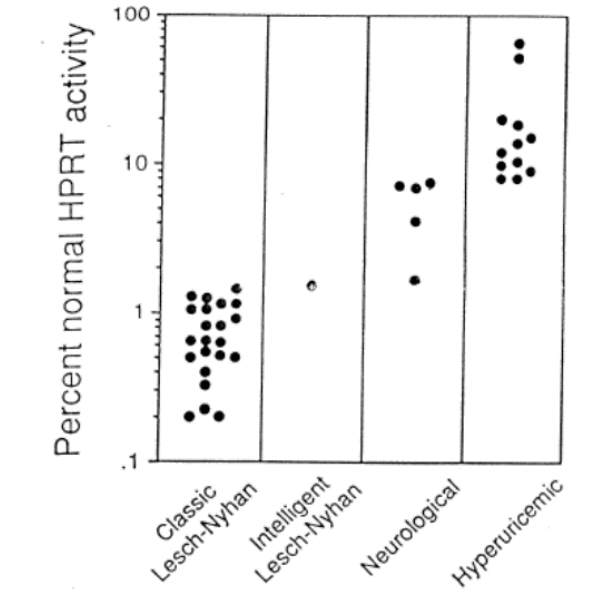


FIG. 50-4 HPRT-deficient phenotypes and their corresponding enzyme activities in intact cells. *(From Page and Nyhan,[70] with permission.)*

CAUSAS DE LA DEFICIENCIA EN HGPRT

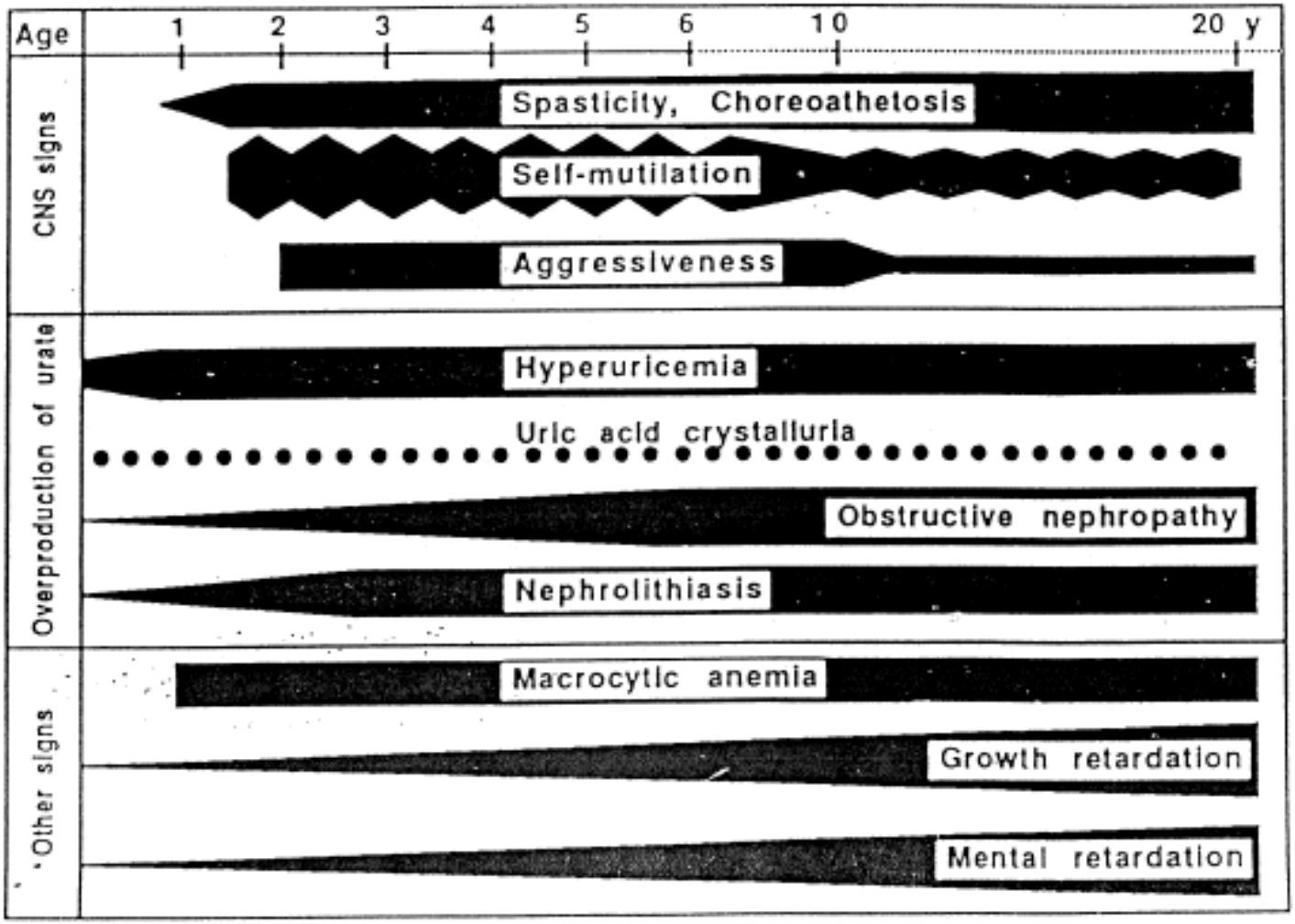
- Existen más de 300 alteraciones del ADN que producen déficit de HGPRT.

- Pueden deberse a:
  - Deleciones
  - Inserciones
  - Duplicaciones
  - Mutaciones puntuales

- Características de las mutaciones:
  - Alteración del **tamaño de la proteína** ⟹ desaparece completamente la actividad enzimática.

  - Cambios de **aa en la proteína** ⟹ deficiencias parciales de la enzima y un fenotipo menos grave.

APARICIÓN DE SÍNTOMAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD



ESPASTICIDAD: rigidez debida a la contracción permanente de algunos músculos.
COREOATETOSIS: contracciones involuntarias de los músculos.

Síntomas:

- Hiperuricemia
- Automutilación.
- Nefrolitiasis
- Retraso mental.

Fig. 9. Self-injury in LND. Tissue damage to the lip (A) and fingers (B) was self-inflicted. Management of this problem requires covering any dangerous portions of the wheelchair in combination with protective restraints (C).

DIAGNOSTICO

- En mujeres portadoras se cuantifica la **actividad HGPRT** en lisado de fibroblastos o hematíes.

- **Diagnóstico prenatal** en amniocitos o biopsia corial, determinando la actividad HGPRT.

- Si se diagnostica un caso de Síndrome Lesch-Nyhan hay que hacer estudios en **todas las mujeres** de la familia para saber si existen más portadoras y conocer esta enfermedad.

TRATAMIENTO

- **Alopurinol**, que inhibe la Xantina Oxidasa.
- **Alcalinización** de la orina.
- **Benzodiazepinas**, para tratar la espasticidad y distonía (contracciones involuntarias de los músculos. Provoca movimientos repetitivos).
- **Medidas de contención físicas** para evitar las alteraciones motoras y de comportamiento.